



Immunohistochemical and genetic evaluations of epidermal growth factor receptor(EGFR) in oral squamous cell carcinoma

著者	阿部 慧子
号	42
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	歯博第695号
URL	http://hdl.handle.net/10097/60802

氏 名（本籍）：阿 部 慧 子

学 位 の 種 類：博 士 （ 歯 学 ）

学 位 記 番 号：歯 博 第 6 9 5 号

学位授与年月日：平成27年3月25日

学位授与の要件：学位規則第4条第1項該当

研究科・専攻：東北大学大学院歯学研究科（博士課程）歯科学専攻

学位論文題目：Immunohistochemical and genetic evaluations of epidermal growth factor receptor (EGFR) in oral squamous cell carcinoma（口腔扁平上皮癌における上皮成長因子受容体（EGFR）の免疫組織化学的および遺伝子学的評価）

論文審査委員：（主査）教授 熊 本 裕 行
教授 高 橋 哲 教授 小 関 健 由

論文内容要旨

【目的】口腔扁平上皮癌（OSCC）における上皮成長因子受容体（EGFR）の役割を解明するため、タンパク質および遺伝子変化を Ki-67 と共に調査した。また K-Ras 変異についても解析した。以上の結果を白板症と比較し、臨床病理学的因子との関連を調査した。

【方法】2010～13年に生検された OSCC82症例と白板症10症例を用いて EGFR, Ki-67免疫組織化学染色と *EGFR* chromogenic *in situ* hybridization (CISH) 法を行った。OSCC14凍結標本にて *EGFR* exon19, 21および K-Ras exon1をダイレクトDNAシーケンス法にて評価した。免疫染色評価は、+：癌巣周辺部または白板症の基底細胞層に陽性、++：癌巣中心部や白板症の表層を除く上皮性細胞に陽性、+++：大部分の上皮性細胞に陽性とした。CISH 評価は、no amplification：核あたり 1～4 の遺伝子コピー、low-level amplification：5～9 の遺伝子コピー、high-level amplification：9 以上の遺伝子コピー又はクラスターの形成を認めるものとした。

【成績】EGFR, Ki-67免疫染色反応を白板症、OSCC の上皮性細胞に認めた。白板症における EGFR免疫染色は 1 症例が+、9 症例が++であり、OSCCは12症例が++、70症例が+++を示した。Ki-67発現は白板症で全症例が+、OSCC は+が5 症例、++が26症例、+++が51症例だった。いずれも白板症より OSCC 免疫染色スコアが有意に高値であった。白板症では *EGFR* 遺伝子増幅を認めず、OSCC では19症例に low-level amplification、3 症例に high-level amplification を認めた。*EGFR* 遺伝子増幅を伴う OSCC 症例は、伴わない症例よりも EGFR, Ki-67免疫染色スコアが高い傾向がみられた。臨床病理学的因子との比較では、EGFR 免疫染色は浸潤様式、深達度と有意な関係を認め、遺伝子増幅は分化度、浸潤様式、再発、後発転移と有意な関係を認めた。*EGFR* exon19, 21および K-Ras exon1の変異は認められなかった。

【結論】多くの OSCC 症例で EGFR 蛋白発現、遺伝子増幅を認めたが、EGFR および K-Ras 遺伝子

変異は認められず、EGFR モノクローナル抗体を用いた分子標的治療は OSCC では有効な制御を得る可能性が示唆された。EGFR の状態は様々な臨床病理学的因子と関連を認め、口腔癌の進展や予後等の生物学的挙動における指針として有効である。

審査結果要旨

口腔扁平上皮癌（OSCC）は、口腔から生じる悪性腫瘍の中で最多である。OSCC に対する治療は、T1では外科的切除のみであるが T2以上では外科的切除に加えて放射線療法・化学療法が併用され、切除不能進展症例では化学放射線療法が主体となり、それぞれの段階に応じた癌の制御が行われている。上皮成長因子受容体（EGFR：epidermal growth factor receptor）は細胞の増殖や成長を制御するリガンドを認識してシグナル伝達を行うチロシンキナーゼ型受容体である。*EGFR* 遺伝子増幅や遺伝子変異、構造変化が生じると発癌、浸潤、転移に関与するようになり、EGFR 過剰発現と生存率の低さが関係している。OSCC においても EGFR の高発現がみられ、EGFR モノクローナル抗体である Cetuximab を用いた放射線療法や化学療法との相乗効果が示されている。しかしながら、OSCC において Gefitinib, Erlotinib における *EGFR* 遺伝子変異や大腸癌治療における Cetuximab と *K-Ras* 遺伝子変異のように分子標的治療の効果を予測する因子は不明である。

本研究では、OSCC における EGFR の役割を解明するため、EGFR タンパク質および遺伝子増幅、変異を Ki-67と共に調査するとともに *K-Ras* 変異についても解析した。以上の結果を白板症と比較し、臨床病理学的因子との関連を調査した。

多くの OSCC 症例で EGFR 蛋白発現、遺伝子増幅を認めたが EGFR、Ki-67免疫染色と *EGFR* 遺伝子増幅との有意な関係は認められなかった。白板症より OSCC 免疫染色性が高いことから EGFR 免疫染色は口腔扁平上皮粘膜の分化能を反映していると考えられ、さらに EGFR 過剰発現は癌化に関与していると推察された。また、臨床病理学的分類との比較により、EGFR 異常性は部位別臨床像、臨床病期、分化型、癌の浸潤と関連があることや、EGFR は予後指標の一つとして有効であることが示された。*EGFR* exon 19, 21での遺伝子変異は認められないことから EGFR 過剰発現、遺伝子増幅は *EGFR* 細胞内領域変異からは発しないと思われる。*K-Ras* exon 1 遺伝子変異も認められず、標本数の少なさはあるものの Cetuximan 等の EGFR モノクローナル抗体を用いた分子標的治療で有効な制御を得る可能性が示唆された。本研究結果は、EGFR 分子標的治療を行う上で大きなポイントとなる治療の個別化に対するアプローチとして包括的な病理学的解析を行っており、今後多様化する口腔扁平上皮癌に対する治療の選択に寄与することが多大である。よって博士（歯学）の学位授与に値するものと認める。